

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-325853

(P2002-325853A)

(43)公開日 平成14年11月12日(2002.11.12)

(51) Int.Cl ¹	類別記号	F 1	テ-ゴート ² (参考)
A 6 1 N	5/06	A 6 1 N	5/06
A 6 1 K	31/352	A 6 1 K	31/352
31/409		31/409	4 C 0 8 4
45/00		45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00	A 6 1 P	35/00
		審査請求 未請求 請求項の数 7 O.L (全 6 頁)	最終頁に統く
(21)出願番号	特願2002-61784(P2002-61784)	(71)出願人	593108772
(22)出願日	平成14年3月7日(2002.3.7)		ヘルス リサーチ インコーポレイテッド Health Research, Inc.
(31)優先権主張番号	0 9 / 8 0 1 1 6 3		アメリカ合衆国、ニューヨーク州 14263、
(32)優先日	平成13年3月7日(2001.3.7)		バッファロー、エルム アンド カーラルト ン ストリーツ (着地なし)、ロズウェル パーク キャンサー インスティテュ ト ディヴィジョン内
(33)優先権主張国	米国 (U.S)	(74)代理人	100059959 弁理士 中村 稔 (外 9 名)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 哺乳類の過剰増殖組織を処理するための方法

(57)【発明】

【課題】 哺乳類の望ましくない過剰増殖組織を処理するための新規方法によって、光力学的化合物又はキサンテノン-4-酢酸のみによって得られるよりも過剰増殖組織のキクローシーを引き起こし、更に、光力学的化合物及びキサンテノン-4-酢酸が哺乳類にしほや存在しなくなった後でも過剰増殖組織に対する哺乳類の免疫応答を增强すること。

【解決手段】 本方法は、過剰増殖組織における凝集的取込みを有し、かつ、特定の光周波数で活性化される光力学的化合物を哺乳類に注入する工程；過剰増殖組織において、キサンテノン-4-酢酸又はその第I級エチル、第II族エチル若しくは四価の塩を、光力学的化合物で最大取込み時間付近で哺乳類に注入する工程；及び過剰増殖組織を特定の光周波数の光に曝露して光力学的化合物を活性化する工程を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 哺乳類の過剰増殖組織を処理するための方法であつて、腫瘍細胞の増殖を有し、特定の光力学的化合物で活性化される光力学的化合物を、腫瘍を有する哺乳類に注入する工程、及び腫瘍を特定の光力学的化合物で曝露する工程を含み、前記哺乳類にキサ、チノン-4-酢酸又はその第1金属錯、第3金属錯、アモニウム若しくは四価の塩を、光力学的化合物の最大販売量時間附近で注入することを特徴とする方法

【請求項2】 過剰増殖組織が腫瘍である、請求項1に記載の方法

【請求項3】 光力学的化合物が、哺乳類の体重に対して約1.0～約1.0mg/kgの投与量で注入されるオルティマチオリクンであり、及び光吸收波長が、約390～約450nmのエーテルギーで吸収される、請求項1に記載の方法

【請求項4】 キサ、チノン-4-酢酸か、ラムシルキサキサ、チノン-4-酢酸である、請求項3に記載の方法

【請求項5】 キサ、チノン-4-酢酸か、ラムシルキサキサ、チノン-4-酢酸である、請求項3に記載の方法

【請求項6】 ラムシルキサキサ、チノン-4-酢酸か、哺乳類の体重に対して約1.0～約1.0mg/kgの投与量で注入される、請求項1に記載の方法

【請求項7】 ラムシルキサキサ、チノン-4-酢酸か、哺乳類の体重に対して約1.0～約1.0mg/kgの投与量で注入される、請求項1に記載の方法

【発明の詳細な説明】

【0010-1】

【発明の属する技術分野】 発明の背景 この発明は、国々船研究所からカラントン（A型癌）によるサボナトにいたるまで、アリカ癌（本発明の一定の権利を有するもの）、本発明は、腫瘍及び過剰増殖血管によく過剰増殖組織、例へば、加齢関連過剰血管症（例D）を有するもの又、光力学的化合物を利用して処理するための方法に関する一定の光力学的化合物、例へば、クロリ、蛋白質体及びオルティマチオリクン、関連化合物、ハカルチオリクン、及びオルティマチオナトワニ化化合物により、シトボルフィリノキセ、安定なときは、その目的のものに使用してもよい、これらの化合物は、生体に注入されると過剰腫瘍組織に優先的に集まり、及び、光を吸収して組織の成長の低下を、例へば、過剰腫瘍組織に対して引き起こす能力を有する、光力学的化合物を利用して過剰腫瘍組織の成長のこの二つの低さは、ここでまとめた光力学療法と言ふ

【0010-2】

【発明の特徴】 光力学療法（PDT）は、様々な形の固体腫瘍の処理にための従来の新しい方法である。また、オルティマチオリクン及び開発する感光性化合物は、静脈内注射後の腫瘍血管組織に選択的に蓄積して、この組織が光照射に反応する能力を示す。光ファイバを通して一サー

によって届けられた可視光によって感光性剤を活性化すると、細胞障害性剤が生成する。分子酸素から形成される一重項酸素の生産は、活性化光増感剤からの直接的又は間接的なエネルギーの移動によって分子酸素が形成され、腫瘍博士オフィタ、及び開発された腫瘍抑制の原因となることが現在認められていて、以下の吸収において、光増感剤は、分子基底、重項状態（P）から、電子的に励起した一重項状態（P*）へ～10¹⁰Hz）を経て変化する。励起三重項は、無効吸収を受けるか、又は生物学的基質を有する電子移動（例としてラジカル及びラジカルオイオン）を形成し得る。そしてこれには、分子酸素（O₂）との相互作用のために、一重項酸素及びスーパーオキシド（O₂[•]）を生じ得る。一重項酸素及びスーパーオキシド（O₂[•]）を生じ得る。一重項酸素は、標的組織（P*）の酸化反応を引き起こすが、細胞及び組織損傷の原因となるオキシド（key agent）であり、酸化物イオンを含まざるとい証拠もある。

【0010-3】 1978年において、シトボルフィリノン誘導体（例D）と光の組合せには、25%の患者の13%から11%の腫瘍が得られ、部分的な完全な腫瘍をクローゼットを生じる（効果的な）など報告されている。オルティマチオリクン（Ornitomycin、會員商標）（精製された物質）で、PDTは、カサカサにて腫瘍及び癌組織に対して、オランダ及びフラン西にて初期及び進行期の癌組織に対して、日本では初期癌、西進、胃及び子宮癌に対して、及び日本では、進行期の癌及び腫瘍に対しては認可された。10,000人を超える世界中の患者は、皮膚、肺、膀胱、消化器、頭部及び直腸癌を含め、光にアクセスできる多数の腫瘍に対する技術によって治療されてきた。PDTは、いかにもかくさない、例へば、腫瘍細胞に対する直接の毒性、腫瘍血管構造及び微小血管系の吸収及び溶解によって、その標的効果を出す。これらの作用モードにもかかわらず、多くは腫瘍治療された腫瘍は、治療されない。更に、PDTは、完全に暴露されない非癌性組織にはほとんど効果を有しない。加えて、公知の光力学的化合物は、低濃度の腫瘍細胞に対してはしあは効果がなく、及ひ望ましくない過剰増殖組織に対する生体の免疫反応をほとんと増強しない。したがって、光力学療法は、効果的であるか、望ましいかと効果的ではなく、有効性を改善する方法が必要である。

【0010-4】 製剤構成は、a) 一次癌に対する局所療法の前段における補助治療として、潜在的、移行を根絶する目的的、及び、b)他の化学療法を含む他の治療法と組み合わせて、それらの治療効果を改善する試みとして用いられる。効果間の相互作用が腫瘍に特異的でない限り、この両面作用は、治療の利点とはならない。最近では、生体危険調節剤（BRM）を癌に対する單一又は補助療法として使用することもある。BRMは、免疫反応又は他の治療効率を上げる種々の成分を抑制するためには作用する抗体分子から成る。

〔00005〕悪性に対する宿主の免疫応答を刺激教は培養する細胞の開発は、熱療法および免疫療法のアプローチを表明する「ラマ」。一酢酸乳酸 (VA-1) は、1980年代中期から1990年代において薬剤として固形腫瘍を処理するためには、広く、研究された合成フラクトオートである。腫瘍細胞供給を中断することによって、FAM は、少なくとも部分的にその抗腫瘍活性を発揮する。例えは、種々の研究者は、色素濃度、NMR、IR、UV-吸収 (Raman) と併せて、FAM が腫瘍細胞を低抵抗で引き起こすことを示した。正常組織細胞変異の変化は、「ほとんどしてはよ」と観測されなかつた。FAM が多くの腫瘍細胞に対してインヒビト活性を示す一方で、インヒビト効果、主に、出芽細胞増殖をリバースは、記載された以上、インヒビトの理屈と同様である。FAM は、腫瘍及び他の組織のナチュラルキラー細胞活性を誘導する。リバウル療法を使用したヒト及びヒンヒト研究の比較は、抗腫瘍作用の間接的な様式を強、示唆した。Mahadevan らは、TNF- α に対する抗血清、以下のマウスの前処理は、FAM によって誘導されるコロニキ活性、抗腫瘍活性の低下をほとんど完全に抑制せらることを示している。同じ研究において、FAM は、ヒンヒトにおいて、脾細胞及び胸腺出芽細胞を誘導して、TNF- α 様活性を有する細胞を産生及び導導することを示した。(TNF感受性マウス由来細胞を使用した換算の分析において測定される)。これからの観測は、FAM の活性が、TNF- α を腫瘍に誘導する能力に匹敵することを示す。FAM は、腫瘍細胞に誘導する

【○○○○】FAV-1中和の効率が発現前の活性にもかかわらず、臨床試験は「力投不足及び投与量を制限する毒性」ために期待はされなかった。FAV-1個体化・構造活性研究は、同様に生物学的な活性（一azoleを有するか、増大した翻訳能や有効性を有する化成構造を見出すために行なってきた。最も早期の研究において、位相選択性の問題に因る单一置換の縮合誘導剤の活性を $\text{TNF-}\alpha$ (tumour necrosis factor- α) は、37%~38%腫瘍細胞除去において、FAVより効率的であることがわかった。その後、我々はグリコアミノ糖による研究はあるが、TNF- α を誘導する細胞、特に $\text{LPS-}\alpha$ （チルキサン） $\text{TNF-}\alpha$ 酵酸 (DMSA-LPS) が、移植されたマウスの腫瘍細胞に付し、FAVよりかなり大きい投与量効力を有することを示した。FAVと同様に TNF- α は、IFN- γ に加えて TNF- α を説明することを示した。TNF- α は、腫瘍細胞と腫瘍-浸潤樹脂細胞の双方にによってもっぱら腫瘍細胞で生じる。腫瘍細胞の TNF- α は、治療レベルの IFN- γ を生むことによって、或は、LPS 投与による TNF- α の内因性誘導によって得られるよりも高くなり、これは、適度な全身活性を有する低活性の腫瘍細胞になる。FAVは対比に IFN- γ と LPS において、培養されたヒト及マウス細胞に對して活性である。これは、外部位の TNF- α か、局所では全身の毒性いずれかにおいても共に増加せずに IFN- γ を抑制することを示す。

(0007)

【光明が解決しようとする課題】したがって、本光明の目的は、低酸素¹環境細胞を含む過剰増殖組織に対して、先力的抗化物質の有効性を改善すること、望ましくない過剰増殖組織に対する生体の免疫応答を強化すること及び先の抑制効果がなくても効果を提供すること（これら

【課題を解消するための手筋】「簡単な弁明の要領」本剖剖明によれば、乳頭部がほさまない過剰増殖組織を処理するための新規な方法を提供する。方法は、次のように、哺乳類に過剰増殖組織の選択的な取込みを有し且つ特定の元乳頭部で活性化される光力学的化合物を注入する工程。哺乳類に、キサ、テニ、¹-ナ-4-酢酸又はその衍生物質、第II族金属又は四価の塩を、過剰増殖組織に光力学的化合物を最大限かつ時間適切な量注入する工程。又は、過剰増殖組織を光力学的化合物を活性化する特定の周波数の光に曝露する工程。を含む。本剖剖明の方法は、光力学的化合物又はキサ、テニ、¹-ナ-4-酢酸のみによって構成され、よりも過剰増殖組織のワクターンを引き起すと共に更に及び意外にも、この方法は、光力学的化合物及びキサ、テニ、¹-ナ-4-酢酸が乳頭部にてもやや存しないかで見てとる、過剰増殖組織に対する乳頭部の免疫応答を増強する。

【0001】 「充吸力と吸盤の問題」 「充吸力と吸盤の問題」を説明する本発明の方針に於て、理屈を受けた過剰増殖組織は、哺乳類において開拓的行動による成長する組織、例へば、AMに見られるよな、肥溝及び過剰増殖血管である。この二つは、転移性であつてもよい大きい及び小さい、細胞特にに好適である。腫瘍は、微小腫瘍であつてもよく、*はく*は、低濃度であつてもよい。力学的化合物、たとえばが哺乳類非保存性であるので、この方法は、本質的にかかる哺乳類に適用できる。更に、キサニン-*α*-イソ-*α*-酸(XXX)が同じくイカにスムにて含まれる哺乳類に閉鎖なく腫瘍壞死因子(TNF)を説明するので、XXXの作用はさらに哺乳類に非保存性である。従つて、この方法は、特に哺乳動物特に脊髄動物及び葉舌動物に適用できる。
【0010】 力学的化合物は、通常、オレイン酸のカルボキシケート化合物である。例へば、商標 フォアティン(Phytin)や登録商標の下に販売されるオレイン酸モノアクリル酸、及びタウロイン及びカルチリオタウロイン等の導体であつて、例へば、タウロイン-4,16,5,10,20,9,2,5,18,6,2,1,5,9,18,3,19,15,7,5,17,5,1,5,10,9,9,6,5,19,8,14,5,0,5,2,25,18,5,3,11,100,5,4,5,19,1,5,18,7,10,5,5,10,17,5,3,6,1,6,15,19,103,751明細書に記載されているようなものである。力学的化合物は、通常、哺乳類の体重に対して、1%の割合以内に量に使用される。力学的化合物がカルボキシケートリウムである場合、使用される元波波は約10%～約22.5%のエタノールギリギリ90%である。キサニン-*α*-イソ-*α*-酸(XXX)は、テ

)-4-酢酸及びその置換された誘導体、特に、(+)アルキルキサンテノ(+)-(+)-4-酢酸及び好ましくは5,6-ジアルキルキサンテノン酢酸は、最も一般的に、哺乳類の体内に対して約1%の約30mg/kgの濃度で使用されるシメチルキサンテノン酢酸(DMMA)であつて、キサンテノ(+)4-酢酸の酢酸は、その置換された誘導体、特にそのジアルキル置換された誘導体を含むと理解され、及び、その第1及び第2級を属するアノモニウム及び4価の塩を含むことを意図する。

【001-1】DMMAは原則として、以下の理由により、DIFTと成功裡に組み合はれ得る：

- これらの(+)アルキル酢酸は、必ず毒性が異なるので、完全なDIFTの投与量の直後で、腫瘍に対する附加物効果及び正常組織に対して相加効果毒性を有することなく、これらを組み合はせることでさらなる。
- 発表された結果か、DMAAが低酸素の腫瘍細胞、正確には、最もDIFTに抵抗しそうな細胞に対してより効果的であることを示すため、及び
- DIFTと組み合せたDMAAの相性は、腫瘍に対しても効率性を保たれ得る。

同系のマウスの腫瘍細胞DIFTに関する我々のデータは、補助剤DMAAによるDIFTは、いずれにせよ、同時に生ずる毒性(+)の低酸素活性と、腫瘍に対する免疫原性と、これらを増大することを示す。この後者の特性を最適化すると、潜在性の腫瘍組織の活性を成功裡に根絶できる。本発明の方法は、光力学療法と生物反応を修正することできだる物質との組合せによって、局部的に悪性腫瘍を壊死する方法又は、及び、光力学療法と生物反応を修正することできだる物質との組合せによって、原発腫瘍及び潜在性の微細な転移となる腫瘍癌発生性を制御する方法又は工程である。

【001-2】DIFT及びDMAAは、則連する生物反応を修正する化合物は、各療法で用い、取り扱い及び問題を使用して適用される結果、強い、即時性の腫瘍反応が得られる。DIFT及びDMAAは、則連する生物反応を修正する化合物は、各物理療法で用い、取り扱い及び問題を使用して適用される結果、遅延した腫瘍反応が得られる。腫瘍反応は、弱い及び効果がない即時性腫瘍反応を示すしてしまい、腫瘍反応は、予想外にも、弱く腫瘍成長に従う免疫性になる。

【001-3】

【実施例】前述は、DIFT(【図1】)又はDMAA(【図2】)に対するDIFT-1腫瘍反応を例示する。用量は尾芯テープは、5mm×1mm×1mmのサバイバルワットの形で、2mm×5mm×1mmの空心管を有するDIFT-1腫瘍(100mg/セント)を、処理から4時間後に対しプロトコルした。処理の時点で腫瘍量は、約10mm³であつた(マウス体重:25g)。DIFT及びDMAAは、単独で投与されかね、投与量は方法で腫瘍を制御し得る。しかしながら、大部分の効果量は、このマウスモデルにおける活性毒性限界はその近傍であつ

た。DIFT投与量は統く腫瘍率及び死亡率が、少なくとも部分的には特異的なモデルであると思われる(すなはち、腫瘍の局所療法は、ヒト患者のような非常に大きいた対象と比べて、比較的大きい体積の対象より解明は difficultになる)。

【001-4】DFTアフターブイブ剤DMAAの試験的研究において、各物理療法の低用量だけが選ばれた(図3)。以下の条件を用いたDIFT-1腫瘍再生を示す。

200 フォトワーリング/25時間；

20mg DMMA/kg/2時間；

150J/cm²/60mJ/cm²レーザ光

照射腫瘍(変なし、光なし)は、四角形で示す；DMAAは、白丸で示す；照射のみは、月牙形丸で示す。DIFTとDMAAを組み合せると(個々の腫瘍は、点線で示す)、1/5の腫瘍を過去の照射群に、腫瘍再生を1日間延長した。これは、わずかに異なる条件を使用した腫瘍反応を示す。

200 フォトワーリング/25時間；

20mg DMMA/kg/2時間；

150J/cm²/60mJ/cm²レーザ光

クラウスの記号は、【4】と同じである。右側は死滅群(クーリングマウスは、強化照射時の死滅(すなはち2日以内死滅)を有した。しかし、左側は、(個々の腫瘍は、点線で示す)、1/5の腫瘍を過去の照射群に、腫瘍再生を1日間延長した。これは、わずかに異なる条件を使用した腫瘍反応を示す。

【001-5】1ヶ月処理後、剥離された腫瘍を有する2つのマウスには(【図3】)、3、10のDIFT-1細胞のクランクタート腫瘍化(morning)投与量を、(最初に処理した腫瘍の脳と対照的)前に、再注入した(手に示すように、わずかに成長した)。DIFT-1腫瘍は、セロ tapeで固定され、即時性の反応を示す。再成長する過程で成長を示し、再成長する数週間前は変化がないままでいた。この時点は、この腫瘍系統に対して後代性の免疫反応を示す。及び、この自己、この治療は、原発腫瘍及び潜在性の微小癌組織が部位の悪性腫瘍を制御するための使用され得る。

【図3】簡単な説明】

【図1】A: DMAAの化学構造を示す

【図1】B: DMAAの化学構造を示す

【図2】A: DIFT-1腫瘍マウスに対する用用量反応を示す。ボルツマニアトウカイ(フォトワーリング/60mJ/cm²)を使用し、60mJ/cm²レーザ光線を使用して、投与量及び光エネルギーを変化させてオーバーラップである。

【図2】B: DIFT-1腫瘍のDMAAに対する用用量反応を投与量

を変化させて示すグラフである

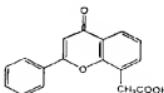
【図3】RIF-1腫瘍のPDT + DMMAに対する用量反応を示すグラフである

【図4】RIF-1腫瘍のPDT + DMMAに対する反応を示し、弱い即時の反応に続く遅延性の腫瘍反応を示すグラフである

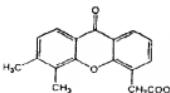
ある

【図5】遅延性反応になるPDT及びDMMAの組み合せで処理された原始腫瘍の腫瘍退縮に続く、RIF-1腫瘍を有する(C3Hマウス)のチャレンジを示すグラフである。

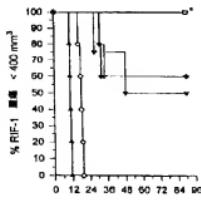
【図1 A】



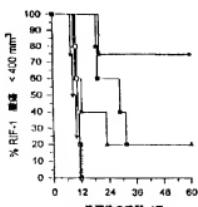
【図1 B】



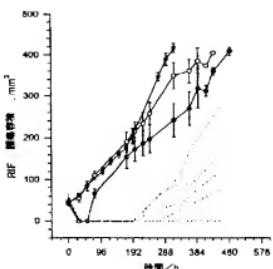
【図2 A】



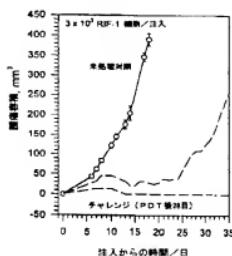
【図2 B】



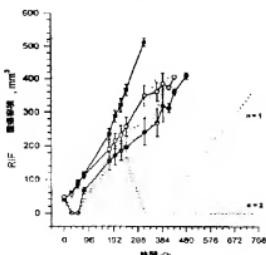
【図3】



【図5】



【図4】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. A 61 P 37/04	識別記号	F 1 A 61 P 37/04	7-770 (参考)
(72)発明者 ディヴィッド エイ ベルニア アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11214 バッファロー プレンハースト 37-4 62		(72)発明者 トマス ジェイ ドハーテイ アメリカ合衆国 ニューヨーク州 14072 グランド アイランド ウエスト オー クフィールド ロード 2306 F ターム (参考) 4082 PA02 PC10 PE10 PG13 PJ01 PL05 4081 AA19 NA05 NA11 ZB09 ZB26 4086 AA01 AA02 BA08 NA02 NA04 NA05 NA14 ZB09 ZB26	